

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 213/81, A61K 31/495, C07D 271/06, 295/22, 295/20, 333/34, 215/36, 311/74, 333/38, 213/18, 261/10, 333/70, 317/68, 413/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16751 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05898 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1998 (16.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 43 435.5 1. Oktober 1997 (01.10.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; D-64271 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). BERNO- TAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Nauheim (DE). MELZER, Guido [AT/DE]; Mörkestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVES AS FACTOR XA INHIBITORS</p>		
<p>(54).Bezeichnung: BENZAMIDINDERIVATE ALS FAKTOR XA-INHIBITOREN</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to novel compounds of formula (I), wherein X, Y, R¹, R² and R³ have the meanings given in Claim 1, are inhibitors of coagulation factor Xa, and can be used for preventing or treating thromboembolic disorders.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Neue Verbindungen der Formel (I), worin X, Y, R¹ und R³ die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.</p>		

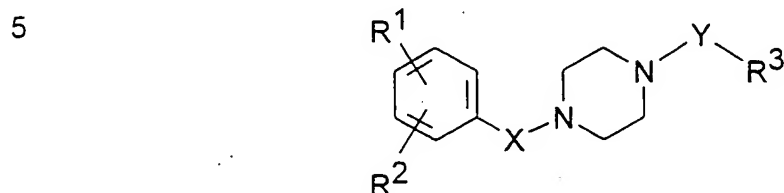
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire			PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

BENZAMIDINDERIVATE ALS FAKTOR XA-INHIBITOREN

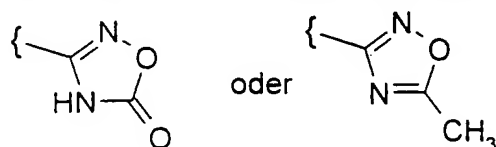
Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



10 worin

R^1 $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach durch $-COA$,
 $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$, $-COOA$, $-OH$ oder durch eine
konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15



20

R^2 H, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr$,
 $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr$, COR^6 ,
 $COAr$, $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$,

25

R^3 A, Cycloalkyl, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_n-O-Ar$, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder
 $-C(R^6)_2=C(R^6)_2-Ar$,

R^6 H, A oder Benzyl,

30

X fehlt, $-CO-$, $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2-CO-$,
 $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-CO-$, $-C(R^6)=C(R^6)-CO-$, NR^6CO- ,
 $-N\{[C(R^6)_2]_n-COOR^6\}-CO-$ oder
 $-C(COOR^6)R^6-C(R^6)_2-CO-$,

35

Y $-C(R^6)_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$ oder $-CONR^6-$,

- 5 A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR⁶-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
- 15 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
- 20 Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR⁶, CN, N(R⁶)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches ein-, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
- 25 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,

30 sowie deren Salze.

 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

35

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und
- 10 Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung
- 15 thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt.

- Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der
- 20 aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, zurückgeführt.

- Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das seinerseits zur Thrombusbildung beiträgt. Eine
- 25 Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen.

- Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.
- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

- Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.
- 35

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 63, 220-223 (1990) beschrieben.

5 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 71, 314-319 (1994) erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie
10 Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

15 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

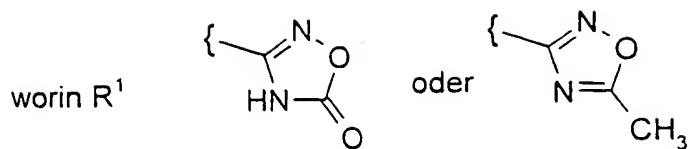
a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit
20 setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,
ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit
25 einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

30 oder

b) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

35

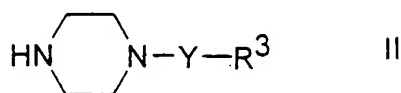


5

X -CO- oder -C(R⁶)₂-CO-,
und R², R³ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10

eine Verbindung der Formel II



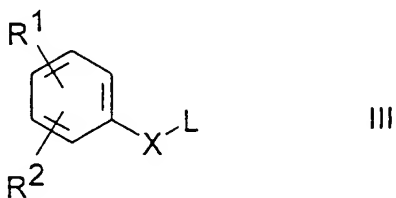
worin

15

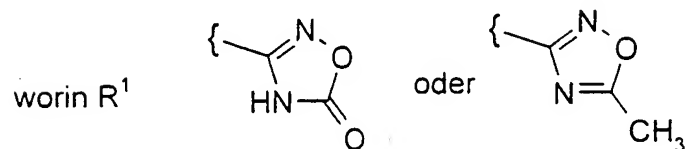
R³, R⁴, R⁵, W und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

20



25



30

X -CO- oder -C(R⁶)₂-CO- bedeutet,

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

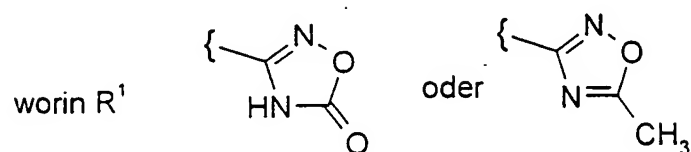
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

35

umsetzt,

oder

5 c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



10

Y $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ bedeutet,
und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel IV

15



worin

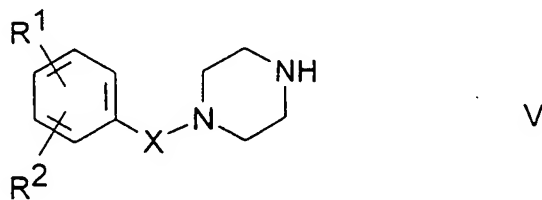
Y $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ bedeutet,

20

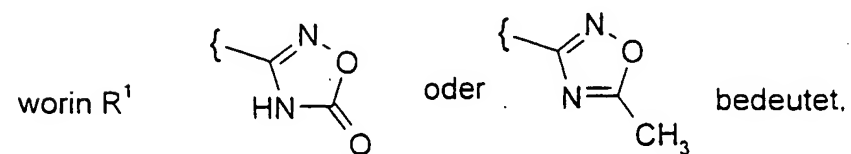
R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und L Cl , Br , I
oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte
 OH -Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel V

25



30



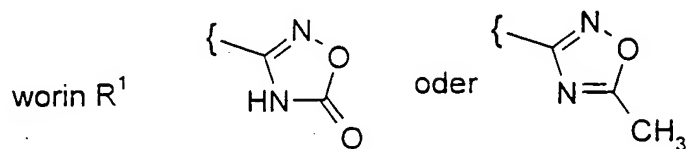
35

und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

- 5 d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



Y -CONH- bedeutet,

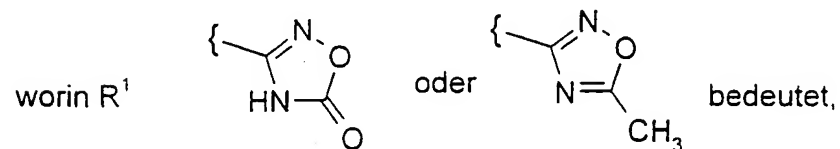
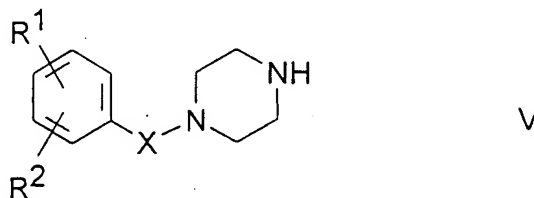
und R² und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15 eine Verbindung der Formel VI



worin R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

20 mit einer Verbindung der Formel V



und R² und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

35 oder

e) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R^1 $-C(=NH)-NH_2$ bedeutet,

5

eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

f) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 und/oder R^3 in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 und/oder R^3 umwandelt,

10

indem man beispielsweise

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

15

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

iii) eine Aminogruppe acyliert,

20

g) und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R^6 , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

25

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter L, X, Y, R^1 , R^2 und R^3 die bei den Formeln I bis VI angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-

35

Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder

2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.

Alkyl bedeutet weiterhin z.B. Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Allyl oder Crotyl.

5

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Cycloalkyl bedeutet insbesondere den Rest eines bicyclischen Terpens, wie z.B. 3-Menthyl, ganz besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.

10

COR⁶ ist Acyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15

R² bedeutet vorzugsweise H, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Nitro, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Acetamido, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, ferner auch Acyl oder Benzoyl.

20

R³ bedeutet vorzugsweise z.B. A, Cycloalkyl, Ar, CH₂Ar, CH₂OAr, CH₂CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CH₂Het oder CH=CH-Ar.

25

R⁶ bedeutet H, A oder Benzyl, insbesondere jedoch H.

X bedeutet vorzugsweise z.B. fehlt, -CO-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO-, -CH=CH-CO-, NR⁶CO-, -N{[CH₂]_n-COOR⁶}-CO- oder -CH(COOR⁶)-CH₂-CO-.

30

Y bedeutet vorzugsweise z.B. -SO₂- oder -CO-, ferner auch -COO-, -CONH- oder -CH₂-.

35

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy,

5 Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Benzyloxy, Phenethyloxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Formamido, Acetamido, Propionylamino, Butyrylamino, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Phenylsulfonamido, (4-Methylphenyl)-sulfonamido, Carboxymethoxy, Carboxyethoxy, Methoxycarbonylmethoxy, Methoxycarbonylethoxy, Hydroxymethoxy, Hydroxyethoxy, Methoxyethoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyan, Phenylaminocarbonyl,
 10 Acyl oder Benzoyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, ferner auch Biphenyl.

Ar bedeutet daher bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Phenylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.
 35

Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Chlor, Methoxy, Amino, Dimethylamino mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, ferner auch Biphenyl.

Ar' bedeutet insbesondere z.B. Phenyl oder Naphthyl, ferner bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl oder o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl.

Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isioxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisioxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het ist unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR⁶, CN, N(R⁶)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ substituiert.

"Mehrfach" bedeutet zwei-, drei-, vier- oder fünffach.

25

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

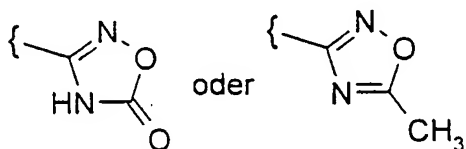
30

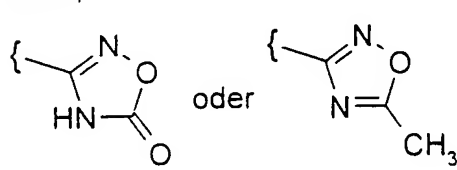
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

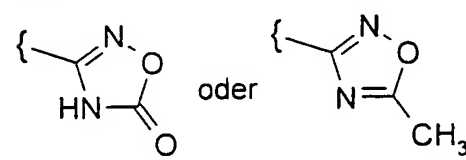
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und

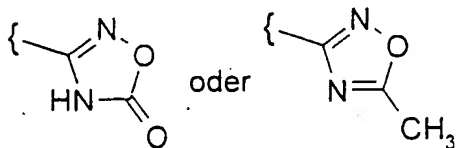
35 worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

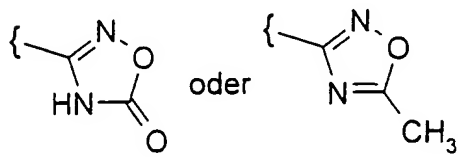
	in Ia	R^1	<p>-C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOA, -OH oder durch eine kon- ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,</p>
5			
10		R^2	<p>H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,</p>
		R^3	<p>A, Cycloalkyl, Ar, CH₂Ar, CH₂OAr, CH₂CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CH₂Het oder CH=CH-Ar,</p>
15		R^6	<p>H oder A,</p>
		X	<p>fehlt, -CO-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-CO-, -NHCO-, -N(CH₂COOR⁶)-CO- oder -CH(COOR⁶)-CH₂-CO-,</p>
20		Y	<p>-SO₂-, -CO-, -COO-, -CO-NH- oder -CH₂-,</p>
		A	<p>Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂- Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR⁶-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,</p>
25		Ar	<p>unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substi- tuiertes Phenyl oder Naphthyl,</p>
30		Ar'	<p>unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,</p>
35		Het	<p>ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR⁶, CN, N(R⁶)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ und/oder Carbonylsauerstoff substitu-</p>

			iertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
5	Hal		F, Cl, Br oder I und
	n		0, 1 oder 2
	bedeutet;		
	in lb	R ¹	-C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach durch -COA,
10			-CO-[C(R ⁶) ₂] _n -Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,
15			
		R ²	H,
		R ³	A, Cycloalkyl, Ar, -CH ₂ Ar, -CH ₂ OAr, -CH ₂ CH ₂ Ar, -CH ₂ Het, -CH ₂ CH ₂ Het oder -CH=CH-Ar,
20		R ⁶	H oder A,
		X	fehlt, -CO-, -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -, -CH=CH-CO-, -NHCO-, -N(CH ₂ COOR ⁶)-CO- oder -CH(COOR ⁶)-CH ₂ -CO-,
25		Y	-SO ₂ -, -CO-, -COO-, -CO-NH- oder -CH ₂ -,
		A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁶ =CR ⁶ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30		Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR ⁶ , NH ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONHAr', COR ⁶ , COAr', S(O) _n A oder S(O) _n Ar substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35		Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, COOR ⁶ .

			CON(R ⁶) ₂ , COR ⁶ , oder S(O) _n A substituiertes Phenyl
			oder Naphthyl,
5		Het	ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder
			mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR ⁶ , CN, N(R ⁶) ₂ , NO ₂ ,
			Ar-CONH-CH ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substitu-
			iertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches
			Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier glei-
			che oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff,
			Sauerstoff und Schwefel enthält,
10		Hal	F, Cl, Br oder I und
		n	0, 1 oder 2
		bedeutet;	
15	in Ic	R ¹	-C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach durch -COA,
			-CO-[C(R ⁶) ₂] _n -Ar, -COOA, -OH oder durch eine kon-
			ventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein
			kann,
20			
		R ²	H,
		R ³	A, Cycloalkyl, Ar, -CH ₂ Ar, -CH ₂ OAr, -CH ₂ CH ₂ Ar,
25			-CH ₂ Het, -CH ₂ CH ₂ Het oder -CH=CH-Ar,
		R ⁶	H oder A,
		X	fehlt, -CO-, -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -,
			-CH ₂ -CH ₂ -, -CH=CH-CO-, -NHCO-,
			-N{CH ₂ -COOR ⁶ }-CO- oder
30			-CH(COOR ⁶)-CH ₂ -CO-,
		Y	-SO ₂ -, -CO-, -COO-, -CO-NH- oder -CH ₂ -,
		A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -
			Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch
			-CR ⁶ =CR ⁶ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F
35			ersetzt sein können,

5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONHAr', COR ⁶ , COAr', S(O) _n A oder S(O) _n Ar substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , COR ⁶ , oder S(O) _n A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	Het	ein- oder zweikerniger unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR ⁶ , CN, N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , Ar-CONH-CH ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes heterocyclisches Ringsystem ausgewählt aus der Gruppe
15		Thiophen, Tetrahydrochinolin, Chroman, Pyrazol, Isoxazol, Pyridin, Benzodioxol oder Benzothiophen,
	Hal	F, Cl, Br oder I und
	n	0, 1 oder 2
		bedeutet;
20	in Id	R ¹
		-C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R ⁶) ₂] _n -Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,
25		
30	R ²	H,
	R ³	A, Cycloalkyl, Ar, -CH ₂ Ar, -CH ₂ OAr, -CH ₂ CH ₂ Ar, -CH ₂ Het, -CH ₂ CH ₂ Het oder -CH=CH-Ar,
	R ⁶	H oder A,
	X	fehlt, -CO-, -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -, -CH ₂ -CH ₂ -, -CH=CH-CO-, -NHCO-, -N{CH ₂ -COOR ⁶ }-CO- oder -CH(COOR ⁶)-CH ₂ -CO-,
35		

	Y	-SO ₂ -, -CO-, -CO-NH- oder -CH ₂ -,
	A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁶ =CR ⁶ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONHAr', COR ⁶ , COAr', S(O) _n A oder S(O) _n Ar substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	Ar'	Phenyl,
	Het	ein- oder zweikerniger unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR ⁶ , CN, N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , Ar-CONH-CH ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes heterocyclisches Ringsystem ausgewählt aus der Gruppe
15		Thiophen, Tetrahydrochinolin, Chroman, Pyrazol, Isoxazol, Pyridin, Benzodioxol, Benzothiophen oder Dibenzofuran,
20	Hal	F, Cl, Br oder I und
	n	0, 1 oder 2
		bedeutet;
25	in le R ¹	-C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R ⁶) ₂] _n -Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,
30		
	R ²	H,
	R ³	A, Cycloalkyl, Ar, -CH ₂ Ar, -CH ₂ OAr, -CH ₂ CH ₂ Ar, -CH ₂ Het, -CH ₂ CH ₂ Het oder -CH=CH-Ar,
35	R ⁶	H oder A,
	X	fehlt, -CO-, -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -,

			-CH ₂ -CH ₂ -, -NHCO-, -N{CH ₂ -COOR ⁶ }-CO- oder -CH(COOR ⁶)-CH ₂ -CO-,
	Y		-SO ₂ -, -CO- oder -CH ₂ -,
5	A		Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ - Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁶ =CR ⁶ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
10	Ar		unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONHAr', COR ⁶ , COAr', S(O) _n A oder S(O) _n Ar substi- tuiertes Phenyl oder Naphthyl,
	Ar'		Phenyl,
15	Het		ein- oder zweikerniger unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR ⁶ , CN, N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , Ar-CONH-CH ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substitu- iertes heterocyclisches Ringsystem ausgewählt aus der Gruppe
20			Thiophen, Tetrahydrochinolin, Chroman, Pyrazol, Isoxazol, Pyridin, Benzodioxol, Benzothiophen oder Dibenzofuran,
	Hal		F, Cl, Br oder I und
	n		0, 1 oder 2
		bedeutet;	
25	in If	R ¹	-C(=NH)-NH ₂ , das auch einfach durch COOA substi- tuiert sein kann,
30			
	R ²		H,
	R ³		A, Cycloalkyl, Ar, -CH ₂ Ar, -CH ₂ OAr, -CH ₂ CH ₂ Ar, -CH ₂ Het, -CH ₂ CH ₂ Het oder -CH=CH-Ar,
35	R ⁶		H oder A,
	X		fehlt, -CO-, -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -CH ₂ -CO-, -CH ₂ -,

		-CH ₂ -CH ₂ -, -NHCO-, -N{CH ₂ -COOR ⁶ }-CO- oder -CH(COOR ⁶)-CH ₂ -CO-,
	Y	-SO ₂ -, -CO- oder -CH ₂ -,
5	A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ - Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁶ =CR ⁶ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
10	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONHAr', COR ⁶ , COAr', S(O) _n A oder S(O) _n Ar substi- tuiertes Phenyl oder Naphthyl,
	Ar'	Phenyl,
15	Het	ein- oder zweikerniger unsubstituierter oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR ⁶ , CN, N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , Ar-CONH-CH ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substitu- iertes heterocyclisches Ringsystem ausgewählt aus der Gruppe
20		Thiophen, Tetrahydrochinolin, Chroman, Pyrazol, Isoxazol, Pyridin, Benzodioxol, Benzothiophen oder Dibenzofuran,
	Hal	F, Cl, Br oder I und
	n	0, 1 oder 2.
25		bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

- 5 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt:
- 10 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an-
- 15 stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin
- 20 R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.
- Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.
- Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der
- 25 Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.
- Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino-
- 30 und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.
- Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich
- 35 auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind,

nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit an-

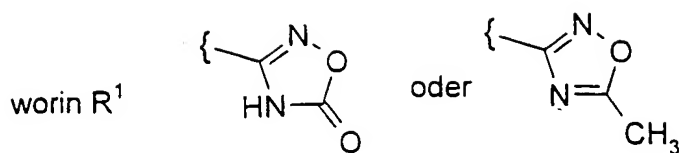
deren starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als
5 inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA
10 wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

15 Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

20 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger
25 wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse
30 der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I,

35



X -CO- oder -C(R⁶)₂-CO-,

und R², R³ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid

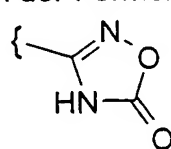
(DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- 5 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

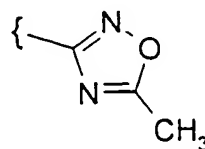
Verbindungen der Formel I,

10

worin R^1



oder



bedeutet,

15

Y SO_2 , CO oder COO bedeutet,
und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der
Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

20

In den Verbindungen der Formel IV bedeutet L vorzugsweise Cl , Br , I oder
eine reaktionsfähig abgewandelte OH -Gruppe wie z.B. ein aktivierter
Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt
Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt
Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

25

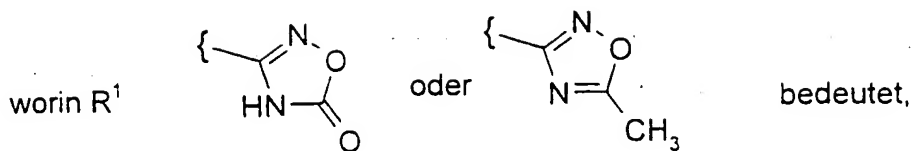
Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der
Formel V erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, unter Zu-
satz einer Base und bei Temperaturen wie oben angegeben.

30

Die Ausgangsverbindungen der Formel IV und V sind in der Regel be-
kannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden
hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I,

35



Y CONH bedeutet,

und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel V erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

Die Ausgangsverbindungen der Formel VI sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 $-C(=NH)-NH_2$ bedeutet, können ferner aus der entsprechenden Cyanverbindung erhalten werden.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($R^1 = -C(=NH)-NH_2$) kann man an ein Nitril der Formel I ($R^1 = CN$) auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 umwandelt, z.B. indem man Nitrogruppen (beispiels-

weise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

5 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

10 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

15 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.
20 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
25 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,
30 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

5

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

10

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

15

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

20

25

30

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-

35

benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

15 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder.

20 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

30

35 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Do-

sierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzoesäure in 150 ml Toluol gibt man 46 ml Thionylchlorid und 1 ml DMF. Die Lösung wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzoylchlorid, EI 222.

Durch anschließende Umsetzung mit 9,3 g 1-tert.-Butoxycarbonylpiperazin in 150 ml Dichlormethan und 48 ml Triethylamin erhält nach üblicher Aufarbeitung 4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester, FAB 373.

Die Abspaltung der BOC-Gruppe erfolgt mit 4N HCl in Dioxan.

Eine Lösung von 100 mg des erhaltenen [4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl-methanon ("A") und 120 mg 6-Chlornaphthalin-2-sulfonylchlorid in 5 ml Dichlormethan wird mit 400 mg 4-Dimethylaminopyridin auf Polystyrol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels erhält man [4-

(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon, FAB 497.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

5

mit 4-Biphenyl-2-sulfonylchlorid

[4-(4-Biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

[4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Propylphenyl-sulfonylchlorid

15

[4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 2-Phenylvinyl-sulfonylchlorid

20

[4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 3-Nitro-4-chlorphenyl-sulfonylchlorid

25

[4-(3-Nitro-4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 2-Nitro-4-methoxyphenyl-sulfonylchlorid

[4-(2-Nitro-4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

mit p-Tolyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Decylsulfonylchlorid

35

[4-(Decylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Benzylsulfonylchlorid

[4-(Benzylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

5

mit 3-Nitro-6-methylbenzyl-sulfonylchlorid

[4-(3-Nitro-6-methylbenzyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 2,3-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid

[4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 3,4-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid

15

[4-(3,4-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Phenylsulfonylchlorid

20

[4-(Phenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 3-Bromphenyl-sulfonylchlorid

[4-(3-Bromphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

25

mit 3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonylchlorid

[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

mit 4-Acetamido-3-chlorphenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Acetamido-3-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-sulfonylchlorid

35

[4-(4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit m-Tolyl-sulfonylchlorid

[4-(3-Tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

5

mit 2-Methoxy-5-methylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(2-Methoxy-5-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 3-Chlorphenyl-sulfonylchlorid

[4-(3-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Methoxyphenyl-sulfonylchlorid

15

[4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 2-Thienyl-sulfonylchlorid

20

[4-(2-Thienyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Chlorphenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

25

mit Isopropylsulfonylchlorid

[4-(Isopropylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

mit 8-Chinolylsulfonylchlorid

[4-(8-Chinolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Nitro-phenyl-sulfonylchlorid

35

[4-(4-Nitrophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 3-Chlor-6-methoxyphenyl-sulfonylchlorid

[4-(3-Chlor-6-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

5

mit 4-Acetamidophenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Acetamidophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-yl-sulfonylchlorid

[4-(2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-
methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Campher-10-yl-sulfonylchlorid

15

[4-(Campher-10-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 5-(1-Methyl-5-trifluormethyl-3-pyrazolyl)-2-thienyl-sulfonylchlorid

20

{4-[5-(1-Methyl-5-trifluormethyl-3-pyrazolyl)-2-thienylsulfonyl]-
piperazin-1-yl}-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 2,5-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid

[4-(2,5-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

25

mit 2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

mit 2-Methylsulfonylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(2-Methylsulfonylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 5-Benzamidomethyl-2-thienyl-sulfonylchlorid

35

[4-(5-Benzamidomethyl-2-thienyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-
methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Methylsulfonylchlorid

[4-(Methylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

5

mit 1,3-Dimethyl-5-chlor-4-pyrazolyl-sulfonylchlorid

[4-(1,3-Dimethyl-5-chlor-4-pyrazolyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl-sulfonylchlorid

[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Brom-2-ethylphenyl-sulfonylchlorid

15

[4-(4-Brom-2-ethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

20

[4-(1-Naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylchlorid

[4-(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

25

mit 3,4-Difluorphenyl-sulfonylchlorid

[4-(3,4-Difluorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

mit 4-tert.-Butylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Ethylphenyl-sulfonylchlorid

35

[4-(4-Ethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-(1,1-Dimethylpropyl)-phenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-(1,1-Dimethylpropyl)-phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

5

mit 4-Isopropylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 4-Trifluormethylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 3-Nitro-4-methylphenyl-sulfonylchlorid

15

[4-(3-Nitro-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Pentylphenyl-sulfonylchlorid

20

[4-(4-Pentylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Butylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(4-Butylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

25

mit 3-Chlor-4-methylphenyl-sulfonylchlorid

[4-(3-Chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

Beispiel 2

Eine Lösung von 100 mg [4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon in 5 ml Methanol wird mit 100 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und bis zum Stillstand bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Ent-

35

fernen des Katalysators und des Lösungsmittels erhält man 4-[4-(6-Chlor-naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 457.

5 Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Methanonderiva-
ten die nachstehenden Verbindungen

4-[4-(4-Biphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat,
FAB 449;

10 4-[4-(2-Naphthylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat,
EI 405 ($M^+ - NH_2$);

4-[4-(4-Propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin,
Acetat, FAB 415;

4-[4-(2-Phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat,
FAB 399;

15 4-[4-(3-Amino-4-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-
benzamidin, Acetat, FAB 422;

4-[4-(2-Amino-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-
benzamidin, Acetat, FAB 418;

20 4-[4-(4-Tolylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB
387;

4-[4-(Decylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB
437;

4-[4-(Benzylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB
387;

25 4-[4-(3-Amino-6-methylbenzylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-
benzamidin, Acetat, FAB 402;

4-[4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin,
Acetat, FAB 441;

30 4-[4-(3,4-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin,
Acetat, FAB 441;

4-[4-(Phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB
373;

4-[4-(3-Bromphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin,
Acetat, FAB 451,453;

35 4-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-
benzamidin, Acetat, FAB 433;

- 4-[4-(4-Acetamido-3-chlorophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 464;
- 4-[4-(4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 435;
- 5 4-[4-(3-Tolylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 387;
- 4-[4-(2-Methoxy-5-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 417;
- 4-[4-(3-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 407;
- 10 4-[4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 402;
- 4-[4-(2-Thienyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 379;
- 15 4-[4-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 407;
- 4-[4-(Isopropylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 339;
- 4-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 428;
- 20 4-[4-(4-Aminophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 388;
- 4-[4-(3-Chlor-6-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 437;
- 25 4-[4-(4-Acetamidophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 437;
- 4-[4-(2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-yl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 499;
- 4-[4-(Campher-10-yl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 447;
- 30 4-[4-[5-(1-Methyl-5-trifluormethyl-3-pyrazolyl)-2-thienyl-sulfonyl]-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 527;
- 4-[4-(2,5-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 441;
- 35 4-[4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 415;

- 4-[4-(2-Methylsulfonylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 451;
- 4-[4-(5-Benzamidomethyl-2-thienyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 512;
- 5 4-[4-(Methylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, EI 292 ($M^+ - NH_2$);
- 4-[4-(1,3-Dimethyl-5-chlor-4-pyrazolyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat;
- 10 4-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat;
- 4-[4-(4-Brom-2-ethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, EI 461, 463 ($M^+ - NH_2$);
- 4-[4-(1-Naphthylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, EI 405 ($M^+ - NH_2$);
- 15 4-[4-(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, EI 448 ($M^+ - NH_2$);
- 4-[4-(3,4-Difluorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat;
- 4-[4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 429;
- 20 4-[4-(4-Ethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 401;
- 4-[4-(4-(1,1-Dimethylpropyl)-phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 442;
- 25 4-[4-(4-Isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 415;
- 4-[4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 441;
- 4-[4-(3-Amino-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 402;
- 30 4-[4-(4-Pentylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 443;
- 4-[4-(4-Butylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 429;
- 35 4-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 421.

Beispiel 3

5 Durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen Chlorameisensäuremethylester in Pyridin und katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin erhält man
aus 4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin nach üblicher Aufarbeitung die Verbindung {Imino-[4-(4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-methyl}-carbaminsäure-
10 methylester.

Beispiel 4

15 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-1-piperazin-1-yl-propan-1-on [erhältlich aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-1-(4-tert.-butyl-oxy-carbonyl)-piperazin-1-yl-propan-1-on durch Behandlung mit TFA/CH₂Cl₂] und 6-Chlornaphthalin-2-sulfonylchlorid die Verbindung 1-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-
20 propan-1-on und nach Hydrierung 4-{3-Oxo-3-[4-(6-chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1yl]-propyl}-benzamidin.

Beispiel 5

25 Analog Beispiel 1 und 2 erhält man durch Umsetzung von [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl-methanon und 5-Chlornaphthalin-2-sulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung 3-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 457.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl-methanon mit 4-Propylphenyl-sulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung 3-[4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 415.

35

Beispiel 6

5 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2-[4-(5-Methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-1-piperazin-1-yl-ethan-1-on ("B") und 4-
Propylphenyl-sulfonylchlorid die Verbindung 1-[4-(4-Propylphenylsulfonyl)-
piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on und
nach Hydrierung 4-{2-Oxo-2-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-
ethyl}-benzamidin, FAB 429.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von "B"

mit Decylsulfonylchlorid

15 1-[4-(Decylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit Phenylsulfonylchlorid

1-[4-(Phenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)-phenyl]-ethan-1-on;

20

mit 3,4-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(3,4-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

25

mit Benzylsulfonylchlorid

1-[4-(Benzylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit 3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonylchlorid

30 1-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit Isopropylsulfonylchlorid

35 1-[4-(Isopropyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit Campher-10-yl-sulfonylchlorid

1-[4-(Campher-10-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

5 mit 3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-2-thienyl-sulfonylchlorid

1-[4-(3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-2-thienyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-
2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit 2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonylchlorid

10 1-[4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit 2-Phenylvinyl-sulfonylchlorid

15 1-[4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit Methylsulfonylchlorid

1-[4-(Methylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)-phenyl]-ethan-1-on;

20

mit [2,1,3]-Benzothiadiazol-4-yl-sulfonylchlorid

1-[4-([2,1,3]-Benzothiadiazol-4-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-
methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

25 mit 2,4-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(2,4-Dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit 1-Naphthyl-sulfonylchlorid

30 1-[4-(1-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

35 1-[4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

mit 5-Dimethylamino-1-naphthyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Dimethylamino-1-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on;

5 mit 4-Methylsulfonylphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(4-Methylsulfonylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-ethan-1-on.

Durch Hydrierung erhält man daraus nachstehende Amidinderivate

10

4-{2-Oxo-2-[4-(decylsulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 450;

4-{2-Oxo-2-[4-(phenylsulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 387;

15

4-{2-Oxo-2-[4-(3,4-dichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 454;

4-{2-Oxo-2-[4-(benzylsulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 401;

20

4-{2-Oxo-2-[4-(3,4-dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 447;

4-{2-Oxo-2-[4-(isopropyl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 353;

4-{2-Oxo-2-[4-(campher-10-yl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 353;

25

4-{2-Oxo-2-[4-(3-methoxy-4-methoxycarbonyl-2-thienyl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 481;

4-{2-Oxo-2-[4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 429;

30

4-{2-Oxo-2-[4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 413;

4-{2-Oxo-2-[4-(methylsulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 325;

4-{2-Oxo-2-[4-(2,3-diaminophenylsulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 415;

35

4-{2-Oxo-2-[4-(2,4-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1yl]-ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 455;

4-{2-Oxo-2-[4-(1-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-benzamidin,
Acetat, FAB 437;

4-{2-Oxo-2-[4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-benzamidin,
Acetat, FAB 437;

5 4-{2-Oxo-2-[4-(5-dimethylamino-1-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-
ethyl}-benzamidin, Acetat, FAB 480;

4-{2-Oxo-2-[4-(4-methylsulfonylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 465.

10 Beispiel 7

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-Biphenylyl-carbonsäurechlorid

15 [4-(4-Phenyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)-phenyl]-methanon;

mit Cyclopentyl-carbonsäurechlorid

20 [4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-
3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Phenoxy-acetylchlorid

25 [4-(Phenoxyacetyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-
phenyl]-methanon;

mit 1-Naphthyl-carbonsäurechlorid

[4-(1-Naphthylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-
3-yl)-phenyl]-methanon;

30 mit 2-Naphthyl-carbonsäurechlorid

[4-(2-Naphthylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-
3-yl)-phenyl]-methanon;

mit Nicotinoylchlorid

35 [4-(Nicotinoyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-
phenyl]-methanon;

mit 3-Nitro-benzoylchlorid

[4-(3-Nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

5

mit Benzo-[b]thiophen-2-carbonsäurechlorid

[4-(Benzo-[b]thiophen-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

10

mit 4-Trifluormethoxy-benzoylchlorid

[4-(4-Trifluormethoxy-benzoyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 2,5-Dimethoxyphenyl-acetylchlorid

15

[4-(2,5-Dimethoxyphenyl-acetyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 4-Chlorphenyl-acetylchlorid

20

[4-(4-Chlorphenyl-acetyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

mit 1,3-Benzodioxol-5-carbonsäurechlorid

[4-(1,3-Benzodioxol-5-carbonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

25

mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid

[4-(3,4-Dichlorbenzoyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon;

30

mit Chlorameisensäureisobutylester

[4-(Isobutyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-methanon.

Durch Hydrierung erhält man daraus nachstehende Amidinderivate

35

- 4-[4-(4-Phenyl-benzoyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 413;
- 4-[4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 329;
- 5 4-[4-(Phenoxyacetyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 367;
- 4-[4-(1-Naphthylcarbonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 387;
- 10 4-[4-(2-Naphthylcarbonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 387;
- 4-[4-(Nicotinoyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 338;
- 4-[4-(3-Aminobenzoyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin;
- 4-[4-(Benzo-[b]thiophen-2-carbonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 393;
- 15 4-[4-(4-Trifluormethoxy-benzoyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 421;
- 4-[4-(2,5-Dimethoxyphenyl-acetyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 411;
- 4-[4-(4-Chlorphenyl-acetyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 385;
- 20 4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-carbonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 381;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzoyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 381;
- 25 4-[4-(Isobutyloxycarbonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 333.

Beispiel 8

- 30 Durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen Acetylchlorid in Pyridin und katalytischer Mengen Dimethylaminopyridin erhält man nach üblicher Aufarbeitung
- aus 4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin
- 35 N-{Imino-4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-phenyl-methyl}-acetamid.

Beispiel 9

5 Durch Umsetzung äquimolarer Mengen 4-Cyanbenzylbromid, BOC-Piperazin und Triethylamin in Dichlormethan erhält man 1-(4-Cyan-benzyl)-4-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperazin. Durch Umsetzung mit
a) Hydroxylaminhydrochlorid, Triethylamin in Ethanol und
b) Acetanhydrid
10 erhält man 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperazin.

Nach Abspaltung der BOC-Gruppe mit TFA in CH_2Cl_2 erhält man analog
Beispiel 1 und 2 durch Umsetzung von 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-piperazin mit 6-Chlornaphthalin-2-sulfonylchlorid, anschließen-
15 der Hydrierung und üblicher Aufarbeitung die Verbindung 4-[(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

20 4-[(4-Biphenyl-yl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,
4-[(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin,
4-[(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin und
4-[(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-benzamidin.

25 Beispiel 10

Durch Umsetzung von äquimolaren Mengen 4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoesäure, Phosphorsäurediphenylesterazid und Triethylamin in DMF erhält man nach üblicher Aufarbeitung 4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylazid.
30

Durch Erhitzen mit BOC-Piperazin in Toluol erhält man in einer Umlagerungsreaktion nach üblicher Aufarbeitung 1-BOC-4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylcarbamoyl]-piperazin. Durch Abspaltung der BOC-Gruppe mit TFA in CH_2Cl_2 erhält man 4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylcarbamoyl]-piperazin ("C").
35

Durch Umsetzung von "C" mit 6-Chlornaphthalin-sulfonylchlorid und anschließender Hydrierung erhält man analog Beispiel 1 und 2 die Verbindung 4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-phenyl)-amid.

5

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

4-(4-Biphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-phenyl)-amid,

10

4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-phenyl)-amid,

4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-phenyl)-amid und

15

4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-phenyl)-amid.

Beispiel 11

20

Durch Umsetzung äquimolarer Mengen 1-BOC-4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylcarbamoyl]-piperazin, Bromessigsäuremethylester und Kalium-tert.butylat in DMF erhält man nach üblicher Aufarbeitung die Verbindung {(4-BOC-piperazin-1-carbonyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-essigsäuremethylester.

Durch Reaktion mit

25

a) HCl/Dioxan und b) NaOH erhält man die Verbindung {(Piperazin-1-carbonyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-essigsäuremethylester.

Durch Umsetzung mit 6-Chlornaphthalin-sulfonylchlorid erhält man analog Beispiel 1 die Verbindung {[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-essigsäuremethylester.

30

Durch Hydrierung an Raney-Nickel erhält man daraus {[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-amidinophenyl]-amino}-essigsäuremethylester.

35

Die Spaltung des Methylesters erfolgt durch Behandlung mit NaOH in Methanol/Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man die {[4-(6-

Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-amidinophenyl]-amino}-essigsäure.

Analog erhält man nachstehender Verbindungen

5

{[4-(4-Biphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-amidinophenyl]-amino}-essigsäure,

{[4-(2-Naphthylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-amidinophenyl]-amino}-essigsäure,

10

{[4-(4-Propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-amidinophenyl]-amino}-essigsäure und

{[4-(2-Phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-[4-amidinophenyl]-amino}-essigsäure.

15

Beispiel 12

Durch Umsetzung äquimolarer Mengen 4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylessigsäure, Methyljodid und Kaliumcarbonat erhält man 4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylessigsäuremethylester ("D").

20

Durch Erhitzen äquimolarer Mengen von BOC-Piperazin und Chloracetylchlorid in Toluol erhält man nach üblicher Aufarbeitung 1-BOC-4-Chlormethylcarbonyl-piperazin ("E").

Durch Umsetzung von "D" und "E" mit NaH in DMF erhält man nach üblicher Aufarbeitung die Verbindung 4-(4-BOC-piperazin-1-yl)-2-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-oxo-buttersäuremethylester.

25

Durch Reaktion mit

a) HCl/Dioxan und b) NaOH erhält man die Verbindung 4-(Piperazin-1-yl)-2-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-oxo-buttersäuremethylester.

Durch Umsetzung mit 6-Chlornaphthalin-sulfonylchlorid erhält man analog Beispiel 1 die Verbindung 4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-oxo-buttersäuremethylester.

30

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindung 4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-amidinophenyl)-4-oxo-buttersäuremethylester.

35

Die Spaltung des Methylesters erfolgt durch Behandlung mit NaOH in Methanol/Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-amidinophenyl)-4-oxobuttersäure.

5

Analog erhält man nachstehende Verbindungen

4-[4-(4-Biphenylyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-amidinophenyl)-4-oxobuttersäure,

10

4-[4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-amidinophenyl)-4-oxobuttersäure,

4-[4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-amidinophenyl)-4-oxobuttersäure und

15

4-[4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-amidinophenyl)-4-oxobuttersäure.

Beispiel 13

20

Durch Umsetzung äquimolarer Mengen "A" und Phenylisocyanat in Dichlormethan bei Raumtemperatur erhält man nach üblicher Aufarbeitung die Verbindung 4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-phenyl-amid.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-Trifluormethylphenylisocyanat

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-trifluormethylphenyl)-amid;

30

mit Butylisocyanat

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-butyl-amid;

35

mit 1-Naphthylisocyanat

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-(1-naphthyl)-amid;

mit 4-Methoxyphenylisocyanat

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-methoxyphenyl)-amid;

5

mit 4-Nitrophenylisocyanat

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-nitrophenyl)-amid;

10

mit Cyclohexylisocyanat

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-cyclohexyl-amid;

mit 3-Ethoxycarbonylphenylisocyanat

15

4-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-amid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Amidinderivate

20

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-phenyl-amid, Acetat, FAB 352;

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-butyl-amid, Acetat, FAB 332;

25

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(1-naphthyl)-amid, Acetat, FAB 402;

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-methoxyphenyl)-amid, Acetat, FAB 382;

30

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-aminophenyl)-amid, Acetat, FAB 367;

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-cyclohexyl-amid, Acetat, FAB 358;

4-(4-Amidino-benzoyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-amid, Acetat, FAB 424.

35

Beispiel 14

Analog Beispiel 1 und 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

5

3-[4-(2-Naphthylsulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 423;

3-[4-(3-chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 421;

10

3-[4-(2,4,6-trichlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 475,477;

3-[4-(3-amino-4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 422;

15

3-[4-(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 407;

3-[4-(3-trifluormethyl-phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 441;

3-[4-(4-biphenylyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 449;

20

4-[4-(3,5-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 433;

4-[4-(Dibenzofuran-2-yl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 463;

25

4-[4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 421;

4-[4-(2,4-Dichlor-6-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 471;

4-(4-Benzylpiperazin-1-carbonyl)-benzamidin, Acetat, FAB 323;

30

4-[4-(2-Naphthylmethyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 373;

4-[4-(4-Methoxyphenylmethyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Diacetat, FAB 353;

4-[4-(4-Methoxycarbonylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin, Acetat, FAB 431;

35

4-[4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-3-methylbenzamidin, Acetat, FAB 429;

4-[4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-3-methyl-benzamidin,
Acetat, FAB 437;

4-[4-(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-3-methyl-
benzamidin, Acetat, FAB 471;

5 4-[4-(7-Methoxy-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-benz-
amidin, Acetat, FAB 453;

4-[4-(3,5-Dimethoxyphenylmethyl)-piperazin-1-carbonyl]-benzamidin,
Acetat, FAB 383;

10 Beispiel 15

Analog Beispiel 6 erhält man die nachstehenden Verbindungen

4-{3-Oxo-3-[4-(butylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-benzamidin,
15 Acetat, FAB 381;

4-{3-Oxo-3-[4-(4-propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 443;

4-{3-Oxo-3-[4-(6-chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 485;

20 4-{3-Oxo-3-[4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 451;

4-{3-Oxo-3-[4-(3-chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-
propyl}-benzamidin, Acetat, FAB 449;

25 4-{3-Oxo-3-[4-(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 435;

4-{3-Oxo-3-[4-(4-biphenyl-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 477;

4-{3-Oxo-3-[4-(2,4,6-trimethyl-phenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 443;

30 3-{3-Oxo-3-[4-(butylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-benzamidin,
Acetat, FAB 381;

3-{3-Oxo-3-[4-(4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 431;

35 3-{3-Oxo-3-[4-(4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 435;

3-{3-Oxo-3-[4-(4-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 443;

3-{3-Oxo-3-[4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 443;

5 3-{3-Oxo-3-[4-(3-chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-
propyl}-benzamidin, Acetat, FAB 449;

3-{3-Oxo-3-[4-(6-chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 485;

10 3-{3-Oxo-3-[4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 451;

3-{3-Oxo-3-[4-(4-biphenyl-yl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-
benzamidin, Acetat, FAB 477;

Beispiel 16

15

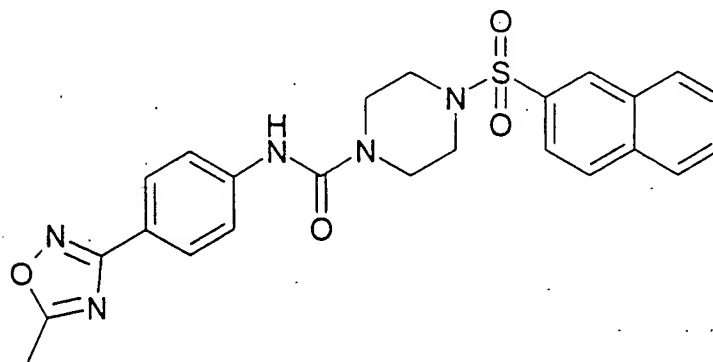
Analog Beispiel 13 erhält man durch Umsetzung von 4-(5-Methyl-[1,2,4]-
oxadiazol-3-yl)-phenylisocyanat ("F")

mit 1-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin

20

4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-[4-(5-methyl-
[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amid

25



30

mit 1-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin

4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-[4-(5-methyl-
[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amid;

35

mit 1-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin

4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-[4-(5-methyl-
[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amid;

mit 1-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin

5 4-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-[4-(5-methyl-
[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amid;

mit 1-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin

10 4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-[4-(5-
methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amid;

mit 1-(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin

15 4-(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-[4-(5-
methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden
Amidinderivate

20 4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-
phenyl)-amid, Acetat, FAB 438;

4-(2-Phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-
phenyl)-amid, Acetat, FAB 414;

4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-
phenyl)-amid, Acetat, FAB 430;

25 4-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-amidino-
phenyl)-amid, Acetat, FAB 422;

4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-
amidino-phenyl)-amid, Acetat, FAB 430;

30 4-(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-N-(4-
amidino-phenyl)-amid, Acetat, FAB 472.

Beispiel 17

35 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-[4-(5-Methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-piperazin ("G")

mit 4-Propylphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(4-propylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

5 mit 4-Methoxyphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 4-Biphenylyl-sulfonylchlorid

10 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(4-biphenylyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

15 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 6-Chlor-2-naphthyl-sulfonylchlorid

20 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(6-chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 7-Methoxy-2-naphthyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(7-methoxy-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin;

25 mit 3,5-Dimethoxybenzylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin;

mit 4-Isopropylphenyl-sulfonylchlorid

30 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(4-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 4-Biphenylyl-carbonsäurechlorid

35 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(4-biphenylyl-carbonyl)-piperazin;

mit 2-Naphthyl-carbonsäurechlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(2-naphthyl-carbonyl)-piperazin;

5 mit 2-Naphthylmethylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-4-(2-naphthylmethyl)-piperazin.

10 Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Amidinderivate

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(4-propylphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 401;

15 1-(4-Amidinobenzyl)-4-(4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 389;

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(4-biphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 435;

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 409;

20 1-(4-Amidinobenzyl)-4-(6-chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 443;

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(7-methoxy-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 439;

25 1-(4-Amidinobenzyl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin, Acetat, FAB 369;

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(4-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 441;

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(4-biphenyl-carbonyl)-piperazin, Diacetat, FAB 399;

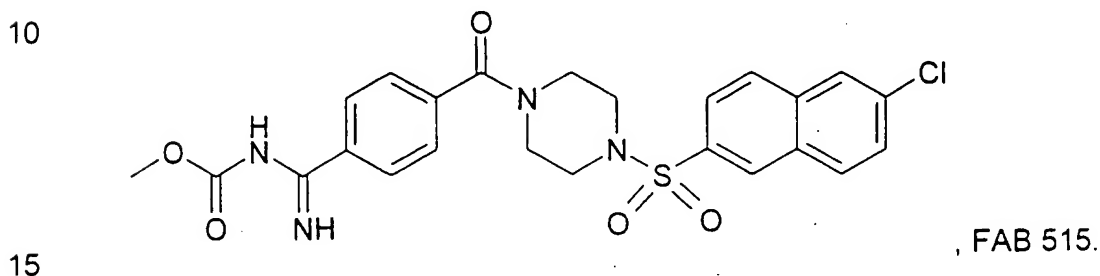
30 1-(4-Amidinobenzyl)-4-(2-naphthyl-carbonyl)-piperazin, Diacetat, FAB 373;

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(2-naphthylmethyl)-piperazin, Diacetat, FAB 359.

35

Beispiel 18

5 Durch Umsetzung von 4-[4-(6-Chlor-2-Naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-3-methyl-benzamidin mit Chlorameisensäuremethylester in Dichlormethan erhält man nach üblicher Aufarbeitung die Verbindung (Imino-{4-[4-(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-carbonyl]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester

Beispiel 19

20 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-piperazin ("H")

mit 4-Propylphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(4-propylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

25 mit 4-Butyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(4-butyl-sulfonyl)-piperazin;

30 mit 4-Methoxyphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 4-Chlorphenyl-sulfonylchlorid

35 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 4-Isopropylphenyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(4-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

5 mit 4-Biphenylyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(4-biphenylylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonylchlorid

10 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 3-Chlor-4-methylphenyl-sulfonylchlorid

15 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(3-chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

20 1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin;

mit 6-Chlor-2-naphthyl-sulfonylchlorid

1-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-4-(6-chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin.

25 Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Amidinderivate

1-(4-Amidinophenyl)-4-(4-propylphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 387;

30 1-(4-Amidinophenyl)-4-(4-butyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 325;

1-(4-Amidinophenyl)-4-(4-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 375;

1-(4-Amidinophenyl)-4-(4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 379;

35 1-(4-Amidinophenyl)-4-(4-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB 387;

1-(4-Amidinophenyl)-4-(4-biphenylphenyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat
FAB 421;

1-(4-Amidinophenyl)-4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfonyl)-piperazin,
Acetat, FAB 387;

5 1-(4-Amidinophenyl)-4-(3-chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-piperazin,
Acetat, FAB 393;

1-(4-Amidinophenyl)-4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat, FAB
395;

10 1-(4-Amidinophenyl)-4-(6-chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin, Acetat,
FAB 429.

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

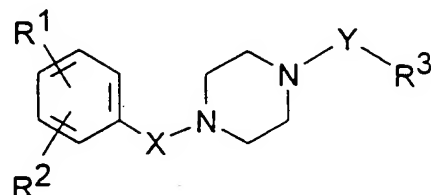
25

30

35

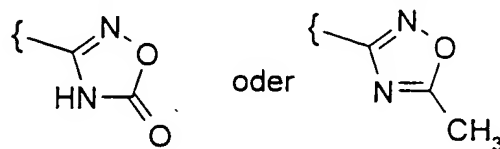
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1 -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA,
-CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konven-
tionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R^2 H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr,
NHCO₂A, NHCO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂,
CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,

R^3 A, Cycloalkyl, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_n-O-Ar, -[C(R⁶)₂]_nHet
oder -C(R⁶)₂=C(R⁶)₂-Ar,

R^6 H, A oder Benzyl,

X fehlt, -CO-, -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-CO-,
-C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)=C(R⁶)-CO-, NR⁶CO-,
-N{[C(R⁶)₂]_n-COOR⁶}-CO- oder
-C(COOR⁶)R⁶-C(R⁶)₂-CO-,

	Y	$-C(R^6)_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$ oder $-CONR^6-$,
5	A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^6=CR^6-$ Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
10	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar' , OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr'$, COR^6 , $COAr'$, $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 , oder $S(O)_nA$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar' , $COOR^6$, CN, $N(R^6)_2$, NO_2 , $Ar-CONH-CH_2$ und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches
25		Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1 oder 2 bedeutet,
35		sowie deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

- 5 a) 4-[4-(4-Propylphenylsulfonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-benzamidin;
 b) 4-[4-(3-Amino-4-chlorphenylsulfonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-benzamidin;
 c) 4-[4-(6-Chlornaphthalin-2-sulfonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-benzamidin;
 10 d) 4-[4-(2-Phenylvinylsulfonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-benzamidin;

sowie deren Salze.

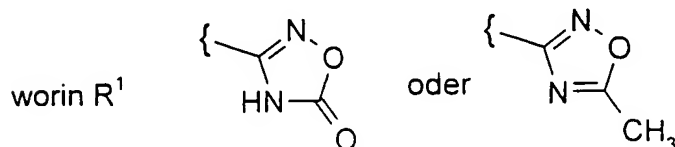
15 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man
- 20 i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,
- ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,
- 25

30 oder

- b) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

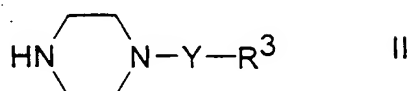
35



X -CO- oder -C(R⁶)₂-CO-,
und R², R³ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

5

eine Verbindung der Formel II



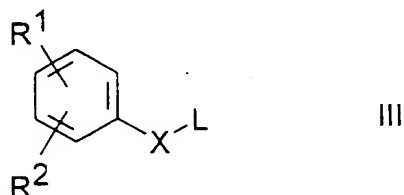
10

worin

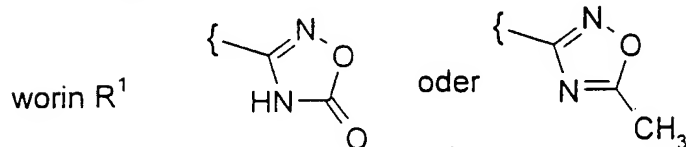
R³ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einer Verbindung der Formel III



20



25

X -CO- oder -C(R⁶)₂-CO- bedeutet,

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

30

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

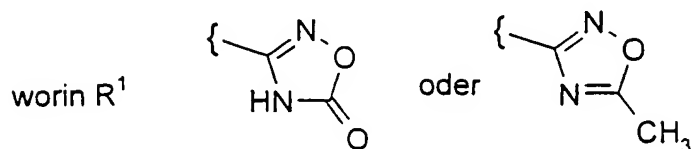
umsetzt,

35

oder

c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

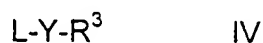
5



10

Y $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ bedeutet,
und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

eine Verbindung der Formel IV



15

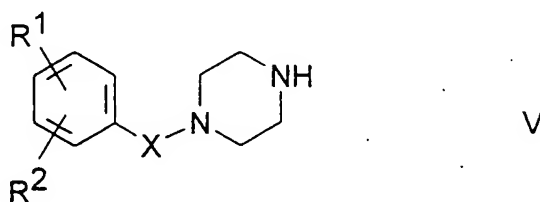
worin

Y $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ bedeutet,
 R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und L Cl , Br , I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH -Gruppe bedeutet,

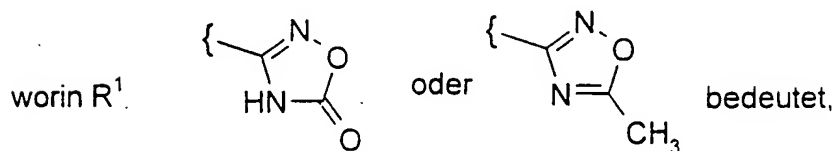
20

mit einer Verbindung der Formel V

25



30



35

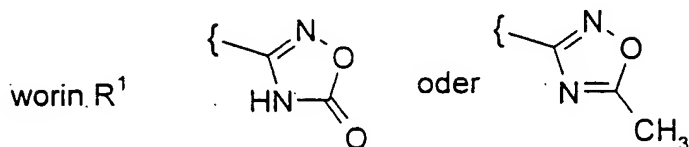
und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

umsetzt,

oder

d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

5



10

Y -CONH- bedeutet,
und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

eine Verbindung der Formel VI

15

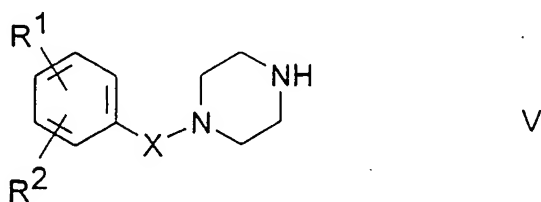


worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

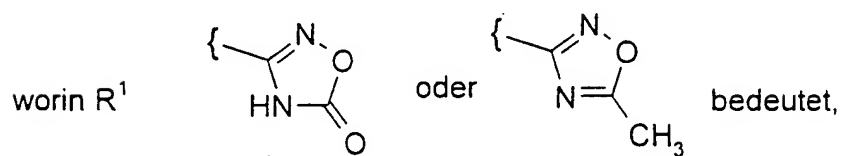
20

mit einer Verbindung der Formel V

25



30



und R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

umsetzt,

35

oder

- e) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin R^1 $-C(=NH)-NH_2$ bedeutet,
5 eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,
- f) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 und/oder R^3 in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 und/oder R^3 umwandelt,
10 indem man beispielsweise
- i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,
15 ii) eine Nitrogruppe reduziert,
iii) eine Aminogruppe acyliert,
- g) und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
20 umwandelt.
4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze
25 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
30
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
35

7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 5 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 10 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/81 A61K31/495 C07D271/06 C07D295/22 C07D295/20
 C07D333/34 C07D215/36 C07D311/74 C07D333/38 C07D213/18
 C07D261/10 C07D333/70 C07D317/68 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 608 759 A (MERCK PATENT G.M.B.H.; GERMANY) 3 August 1994 see abstract; claims see page 3, line 1 - line 12 see page 9; example 1 see page 13 - page 14; examples 5,6 --- -/--</p>	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 1999

Date of mailing of the international search report

25/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/05898

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ELDRED C D ET AL: "Orally Active Non-Peptide Fibrinogen Receptor (GpIIb/IIIa) Antagonists: Identification of 4-(4-(4-(Aminoimino methyl)phenyl)-1-piperazinyl)-1-piperidineacetic Acid as a Long-Acting, Broad-Spectrum Antithrombotic Agent" J. MED. CHEM. (JMCMAR,00222623);94; VOL.37 (23); PP.3882-5, XP000579663 Glaxo Group Research Ltd.;Department of Medicinal Chemistry; Ware / Hertfordshire; SG12 0DP; UK (GB) see page 3883 - page 3884; tables 1-3 see abstract</p>	1-9
A	<p>STUERZEBECKER J ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent Thrombin Inhibitors: Piperazides of 3-Amidinophenylalanine" J. MED. CHEM. (JMCMAR,00222623);97; VOL.40 (19); PP.3091-3099, XP002077904 Zentrum fuer Vaskulaere Biologie und Medizin;Klinikum der Friedrich-Schiller-Universitaet Jena; Erfurt; D-99089; Germany (DE) see abstract see page 3093; table 2 see page 3094; table 4</p>	1-9
A	<p>WO 93 22303 A (GLAXO GROUP LTD.;UK) 11 November 1993 see abstract; claim 1 see page 1 - page 3</p>	1-9
A	<p>WO 92 08709 A (PENTAPHARM AG) 29 May 1992 see abstract; claims see page 94 - page 100; tables 19-26</p>	1-9
A	<p>EP 0 540 051 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5 May 1993 cited in the application see abstract; claims see page 58; example 1 see page 3, line 1-7</p>	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05898

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claim 9 relates to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0608759 A	03-08-1994	DE 4302485 A	04-08-1994
		AU 670649 B	25-07-1996
		AU 5470294 A	04-08-1994
		CA 2114361 A	30-07-1994
		CN 1099759 A	08-03-1995
		CZ 9400163 A	17-08-1994
		HU 70042 A	28-09-1995
		JP 6271549 A	27-09-1994
		NO 940308 A	01-08-1994
		PL 302069 A	08-08-1994
		SK 6894 A	10-08-1994
		ZA 9400615 A	13-09-1994
WO 9322303 A	11-11-1993	AU 4261293 A	29-11-1993
		CN 1083475 A	09-03-1994
		EP 0637304 A	08-02-1995
		JP 7505897 T	29-06-1995
		MX 9302283 A	28-02-1994
		ZA 9302790 A	25-03-1994
WO 9208709 A	29-05-1992	AU 8868991 A	11-06-1992
		CA 2073776 A	16-05-1992
		EP 0511347 A	04-11-1992
		JP 5503300 T	03-06-1993
		US 5518735 A	21-05-1996
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A	31-12-1997
		CZ 284381 B	11-11-1998
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		JP 10291931 A	04-11-1998
		JP 5208946 A	20-08-1993
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		ZA 9208276 A	06-05-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05898

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D213/81 A61K31/495 C07D271/06 C07D295/22 C07D295/20
C07D333/34 C07D215/36 C07D311/74 C07D333/38 C07D213/18
C07D261/10 C07D333/70 C07D317/68 C07D413/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 608 759 A (MERCK PATENT G.M.B.H.; GERMANY) 3. August 1994 siehe Zusammenfassung; Ansprüche siehe Seite 3, Zeile 1 - Zeile 12 siehe Seite 9; Beispiel 1 siehe Seite 13 - Seite 14; Beispiele 5,6 --- -/-	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Februar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>ELDRED C D ET AL: "Orally Active Non-Peptide Fibrinogen Receptor (GpIIb/IIIa) Antagonists: Identification of 4-'4-'4-(Aminoimino methyl)phenyl!-1-piperaziny!-1-piperidineacetic Acid as a Long-Acting, Broad-Spectrum Antithrombotic Agent"</p> <p>J. MED. CHEM. (JMCMAR,00222623);94; VOL.37 (23); PP.3882-5, XP000579663</p> <p>Glaxo Group Research Ltd.;Department of Medicinal Chemistry; Ware / Hertfordshire; SG12 ODP; UK (GB)</p> <p>siehe Seite 3883 - Seite 3884; Tabellen 1-3</p> <p>siehe Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-9
A	<p>STUERZEBECHER J ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent Thrombin Inhibitors: Piperazides of 3-Amidinophenylalanine"</p> <p>J. MED. CHEM. (JMCMAR,00222623);97; VOL.40 (19); PP.3091-3099, XP002077904</p> <p>Zentrum fuer Vaskulaere Biologie und Medizin;Klinikum der Friedrich-Schiller-Universitaet Jena; Erfurt; D-99089; Germany (DE)</p> <p>siehe Zusammenfassung</p> <p>siehe Seite 3093; Tabelle 2</p> <p>siehe Seite 3094; Tabelle 4</p> <p>---</p>	1-9
A	<p>WO 93 22303 A (GLAXO GROUP LTD.;UK)</p> <p>11. November 1993</p> <p>siehe Zusammenfassung; Anspruch 1</p> <p>siehe Seite 1 - Seite 3</p> <p>---</p>	1-9
A	<p>WO 92 08709 A (PENTAPHARM AG) 29. Mai 1992</p> <p>siehe Zusammenfassung; Ansprüche</p> <p>siehe Seite 94 - Seite 100; Tabellen 19-26</p> <p>---</p>	1-9
A	<p>EP 0 540 051 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5. Mai 1993</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>siehe Zusammenfassung; Ansprüche</p> <p>siehe Seite 58; Beispiel 1</p> <p>siehe Seite 3, Zeile 1-7</p> <p>-----</p>	1-9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 9
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl Anspruch 9
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0608759 A	03-08-1994	DE 4302485 A	04-08-1994
		AU 670649 B	25-07-1996
		AU 5470294 A	04-08-1994
		CA 2114361 A	30-07-1994
		CN 1099759 A	08-03-1995
		CZ 9400163 A	17-08-1994
		HU 70042 A	28-09-1995
		JP 6271549 A	27-09-1994
		NO 940308 A	01-08-1994
		PL 302069 A	08-08-1994
		SK 6894 A	10-08-1994
		ZA 9400615 A	13-09-1994
WO 9322303 A	11-11-1993	AU 4261293 A	29-11-1993
		CN 1083475 A	09-03-1994
		EP 0637304 A	08-02-1995
		JP 7505897 T	29-06-1995
		MX 9302283 A	28-02-1994
		ZA 9302790 A	25-03-1994
WO 9208709 A	29-05-1992	AU 8868991 A	11-06-1992
		CA 2073776 A	16-05-1992
		EP 0511347 A	04-11-1992
		JP 5503300 T	03-06-1993
		US 5518735 A	21-05-1996
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A	31-12-1997
		CZ 284381 B	11-11-1998
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		JP 10291931 A	04-11-1998
		JP 5208946 A	20-08-1993
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		ZA 9208276 A	06-05-1993

THIS PAGE BLANK (uspto)